

ORAL PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS COMPRISING A PROTON PUMP INHIBITOR AND AN ANTACID AGENT OR ALGINATE

Publication number: JP11501950 (T)

Publication date: 1999-02-16

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A61K31/44; A61K31/4427; A61K33/08; A61K33/10; A61K45/06; A61K9/20; A61K9/24; A61K9/26; A61K9/28; A61K9/50; A61P1/00; A61P1/04; C07D401/12; A61K31/44; A61K31/4427; A61K33/06; A61K45/00; A61K9/20; A61K9/24; A61K9/26; A61K9/28; A61K9/50; A61P1/00; C07D401/00; (IPC1-7): A61K31/44; A61K33/08; A61K33/10; A61K45/06; A61K9/28; C07D401/12

- European: A61K9/20K2B; A61K9/20K4B; A61K9/50K2; A61K45/06

Application number: JP19960525131T 19961220

Priority number(s): WO1996SE01737 19961220; SE19960000071 19960108

Also published as:

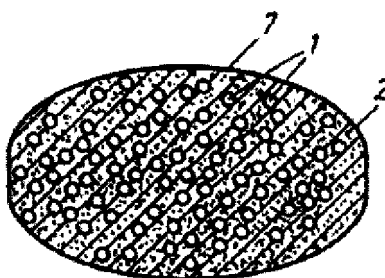
WO9725066 (A1)
ZA9610935 (A)
US6183776 (B1)
TW464514 (B)
TR9700916 (T1)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 11501950 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9725066 (A1)**

An oral pharmaceutical dosage form comprising an acid susceptible proton pump inhibitor and one or more antacid agents or an alginate in a fixed formulation, wherein the proton pump inhibitor is protected by an enteric coating layer and an optional separating layer in between the proton pump inhibitor and the enteric coating. The fixed formulation is in the form of multilayered tablets, sachets or multiple unit tableted dosage forms. The multiple unit dosage form is most preferred. The new fixed formulation is especially useful in the treatment of disorders associated with dyspepsia such as heartburn.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-501950

(43) 公表日 平成11年(1999) 2月16日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 45/06

9/28

9/28

Z

31/44

31/44

33/08

A C J

33/08

A C J

33/10

33/10

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-525131

(86) (22) 出願日 平成8年(1996)12月20日

(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)9月5日

(86) 国際出願番号 P C T / S E 9 6 / 0 1 7 3 7

(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 2 5 0 6 6

(87) 国際公開日 平成9年(1997)7月17日

(31) 優先権主張番号 9 6 0 0 0 7 1 - 6

(32) 優先日 1996年1月8日

(33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

(71) 出願人 アストラ・アクチエボラーグ

スウェーデン国エス-151 85 セーデル

テイエ (番地なし)

(72) 発明者 デビュイ, エレン

スウェーデン国エス-416 82 イエーテ

ボルイ、ヴァーングルスガタン 7 ベー

(72) 発明者 ハツルグレン, アグネータ

スウェーデン国エス-431 38 ミヨルン

ダール、ヒョーケゴールツガタン 2 セー

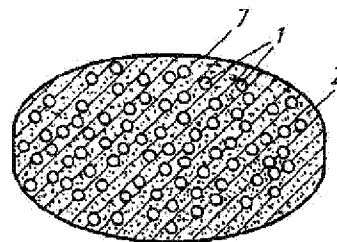
(74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロトンポンプ抑制剤および制酸剤またはアルギネートを含有する経口用医薬剤形

(57) 【要約】

酸感受性プロトンポンプ抑制剤および制酸剤またはアルギネートの1種以上を固定製剤中に含有し、プロトンポンプ抑制剤が腸溶性コーティング層およびプロトンポンプ抑制剤と腸溶性コーティングとの間にある任意の分離層により保護されるような、経口用製剤である。固定製剤は多層錠剤、サシェ剤またはマルチプルユニット錠剤剤形の形態である。マルチプルユニット錠剤剤形が最も好ましい。新しい固定製剤は胸焼けのような消化不良に關わる疾患の治療において特に有用である。



【特許請求の範囲】

1. 剤形が医薬上の活性成分少なくとも2種を含有する固定単位剤形の形態であり、プロトンポンプ抑制剤が腸溶性コーティング層により保護されるような、制酸剤またはアルギネート1種以上および場合により医薬上許容される賦形剤とともに酸感受性プロトンポンプ抑制剤を含有する経口用医薬剤形。
2. 剤形が錠剤である請求項1記載の剤形。
3. 剤形がサシェ剤である請求項1記載の剤形。
4. プロトンポンプ抑制剤が2層、即ち腸溶性コーティング層および腸溶性コーティング層をプロトンポンプ抑制剤から分離する層により保護されている請求項1記載の剤形。
5. 剤形が酸感受性プロトンポンプ抑制剤および2種の制酸剤を含有する請求項1記載の剤形。
6. プロトンポンプ抑制剤がオメプラゾール、その単一のエナンチオマーの1つまたはアルカリ塩であるような請求項1記載の剤形。
7. プロトンポンプ抑制剤が(s)-オメプラゾールのマグネシウム塩であるような請求項6記載の剤形。
8. プロトンポンプ抑制剤がランゾプラゾール、その単一のエナンチオマーの1つまたはアルカリ塩であるような請求項1記載の剤形。
9. 制酸剤が炭酸マグネシウムと組み合わせた水酸化アルミニウムであるような請求項6～8の何れかに記載の剤形。
10. 制酸剤が炭酸カルシウムと組み合わせた水酸化マグネシウムであるような請求項6～8の何れかに記載の剤形。
11. プロトンポンプ抑制剤の量が5～80mgの範囲にあり、制酸剤／アルギネートの量が100～900mgの範囲にあるような請求項1記載の剤形。
12. プロトンポンプ抑制剤の量が10～40mgの範囲にあり、制酸剤／アルギネートの量が250～650mgの範囲にあるような請求項1記載の剤形。
13. 剤形が、場合により分離層により分離された、一方の層がプロトンポンプ抑制剤を含有し、他方の層が制酸剤またはアルギネート1種以上を含有するような

2つの別個の層よりなる請求項2記載の錠剤。

14. 錠剤が、制酸製剤とともに錠剤に圧縮成形された腸溶性コーティング層保有ペレットの形態の酸感受性プロトンポンプ抑制剤を含有するマルチプルユニット錠剤剤形であり、これにより、制酸製剤および場合により医薬上許容される賦形剤とともにペレットを錠剤化する際に腸溶性コーティング層保有ペレットの耐酸性が大きく影響を受けることのないような機械的特性を、個々のペレットを被覆する腸溶性コーティング層が有するようにした請求項2記載の錠剤剤形。

15. 腸溶性コーティング層保有ペレットの耐酸性が米国薬局方に定義された腸溶性コーティング層保有製品の要件を満たす請求項14記載の錠剤剤形。

16. 腸溶性コーティング層保有ペレットの耐酸性がマルチプルユニット錠剤へのペレットの圧縮成形の間に10%より大きく低下しないような請求項14記載の錠剤剤形。

17. ペレットの腸溶性コーティングが可塑化腸溶性コーティング層物質を含有する請求項14記載の錠剤剤形。

18. 腸溶性コーティング層保有ペレットが更に医薬上許容される賦形剤を含有するオーバーコーティング層により被覆される請求項14記載の錠剤剤形。

19. 錠剤が分割可能であるような請求項14記載の錠剤剤形。

20. 錠剤を分散させて制酸剤およびプロトンポンプ抑制剤の腸溶性コー

ティング層保有ペレットを含有する水性懸濁液とすることのできる請求項19記載の錠剤剤形。

21. 錠剤が、制酸製剤を含有する層により包囲されたプロトンポンプ抑制剤を含有する腸溶性コーティング層保有錠剤であるような請求項2記載の錠剤剤形。

22. プロトンポンプ抑制剤が制酸剤またはアルギネート製剤を含有する個別の層により包囲されたマルチプルユニット錠剤剤形の形態である請求項14記載の錠剤剤形。

23. プロトンポンプ抑制剤を腸溶性コーティング層保有ペレットの形態に調製し、ペレットを医薬上許容される賦形剤と混合して予備圧縮し、更に制酸剤またはアルギネート製剤の包囲層を施し、最終的に圧縮成形して錠剤とすることを特徴

とする、一方の層に酸感受性プロトンポンプ抑制剤を含有し、他方の層に制酸剤またはアルギネート1種以上を含有するような固定剤形の製造方法。

24. プロトンポンプ抑制剤を腸溶性コーティング層保有ペレットの形態に調製し、これらのペレットを制酸剤および場合により医薬上許容される錠剤賦形剤と混合し、その後、腸溶性コーティング層の耐酸性を大きく変化させることなく乾燥混合物を圧縮成形してマルチプルユニット錠剤剤形とすることを特徴とする、マルチプルユニット錠剤剤形中に酸感受性プロトンポンプ抑制剤および制酸剤1種以上を含有する固定剤形の製造方法。

25. プロトンポンプ抑制剤を錠剤賦形剤と混合し圧縮成形して錠剤とし、その錠剤を腸溶性コーティング層で被覆し、そして場合により分離層を腸溶性コーティング層の前に錠剤に適用しておき、その後、医薬上許容される賦形剤と混合した制酸剤を腸溶性コーティング層保有錠剤

上に圧着させることを特徴とする、腸溶性コーティング層保有錠剤中に酸感受性プロトンポンプ抑制剤および制酸剤1種以上を含有する固定剤形の製造方法。

26. 請求項1～22記載のマルチプルユニット錠剤剤形の治療有効量を消化不良に関わる疾患の治療に必要な宿主に投与することによる哺乳類およびヒトの上記疾患を治療するための方法。

27. 疾患が胸焼けに関わる胃疾患であるような請求項26記載の方法。

28. 消化不良に関わる疾患の治療のための医薬の製造のための請求項1～22の何れかに記載の剤形の使用。

29. 疾患が胸焼けに関わる胃疾患であるような請求項28記載の使用。

【発明の詳細な説明】

プロトンポンプ抑制剤および制酸剤または
アルギネートを含有する経口用医薬剤形

発明の分野

本発明は上腹部痛／不快感および胸焼けのような消化不良症状の予防および治療において特に使用するための新しい経口用医薬製剤に関する。本発明は、種々の胃酸抑制剤、例えば酸感受性プロトンポンプ抑制剤および制酸剤および／またはアルギネートの組み合わせを新しい固定単位 (fixed unit) 剤形、特に錠剤剤形中に含有するものである。更に本発明はこのような製剤の製造方法、および、そのような製剤の医療、特に消化不良症状の治療における使用に関する。

本発明の背景

消化不良は一般的な疾患であり、患者はそのための胃腸専門医と一般開業医の双方を必要としている。胸焼けは消化不良の一症状であり、米国人の44%が少なくとも毎月胸焼けを経験しており、その一部は医師に相談するが、消化不良を理由に来院する患者は約25%に留まっている。消化不良に関わる症状は例えば上腹部痛／不快感および胸焼け、不消化、胃部酸性感、胸焼け、および胃食道逆流を含む他の胃腸疾患である。胃食道逆流により起こる症状や疾患の程度は多岐に渡っているため、更に個別化された治療方法が求められている。

消化不良の治療において有効な治療薬には、胃酸抑制剤、例えば、H₂受容体拮抗剤、プロトンポンプ抑制剤が包含され、他の関連薬剤として制酸剤／アルギネートおよびプロキネティック剤がある。これらの薬剤はその作用機序、安全性、薬物動態および適応症により分類できる。

WO 95/017080号は例えば胸焼けの治療において用いるための組成物

を記載しており、その組成物はH₂受容体拮抗剤、例えばファモチジンおよびアルギネートおよび場合によりシメチコンを含有している。

制酸剤およびアルギネートは胸焼けの治療において単独で使用してよい。これらは作用継続時間は短い、安価で安全であると考えられている。制酸剤は胃酸の中和を介して局所的に作用する。アルギネートは更に食道への胃酸の逆流に対

抗する何らかの機械的保護作用を示す。制酸剤とアルギネートの主要な利点は、これらが症状を迅速に緩和する点である。制酸剤とアルギネートの主要な不都合点は、患者を症状から開放するためには頻繁な投与を必要とする点、更に多くの場合制酸剤は症状の解決、即ち完全な緩解をもたらさない点である。

H₂受容体拮抗剤は全身投与により胃酸の分泌を低減するために広範に処方されている。オメプラゾールのようなプロトンポンプ抑制剤はH₂受容体拮抗剤の市場占有率を急速に奪っている。オメプラゾールは症状の解決、治癒および再発防止の点においてH₂受容体拮抗剤よりも大きく進歩している。プロトンポンプ抑制剤では、症状の解決が得られるが、それは通常は急速ではない。

プロトンポンプ抑制剤は臨床試験において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎および食道炎を伴わない胃食道逆流に関連する消化不良を有する患者において症状を解決（通常は24～48時間以内）するために非常に有効であることが確認されている。例えば、オメプラゾールは胃十二指腸および食道の患部を治癒させること、並びに上記症状における消化不良の症状の解決をもたらすことに関して、H₂受容体拮抗剤よりも優れていることが解っている（Eriksson S., Euro Journal of Gastro-enterology & Hepatology 1995, 7:465参照）。

EP 338861号は制酸剤および賦形剤の固形製剤を記載している。プロ

トンポンプ抑制剤または他の胃酸分泌抑制物質と組み合わせてこの製剤を使用することが提案されている。これらの物質を1つの固定された単位剤形内で組み合わせることは示唆されていない。

米国特許5 244 670号は、制酸剤、酸分泌防止剤、ビスマス含有剤およびこれらの混合物よりなる群から選択される物質および賦形剤3,1-メトキシプロパン-1,2-ジオールを含有する摂取可能な医薬組成物を記載している。成分の1つが酸感受性プロトンポンプ抑制剤であることに伴う問題点を解決するための特定の手段に関する考察は上記文献のいずれにおいても記載されていない。

プロトンポンプ抑制剤および制酸剤またはアルギネートの併用療法により、制酸剤またはアルギネートの局所作用によりもたらされる迅速な症状の緩解と、全身性の作用を示すプロトンポンプ抑制剤によりもたらされる長時間持続する症状

の解決との組み合わせによる作用が得られる。このような組み合わせは消化不良の「要時(on-demand)治療」ならびに症状の解決のために理想的である。酸抑制剤、例えばプロトンポンプ抑制剤を制酸剤またはアルギネートとともに含有する併用療法は、またそれらの各々が無効である場合にその代替となり得る。

医療において良好な結果を得るためには患者の服薬指示遵守が主要な要因である。患者に2種以上の錠剤を投与することは最適な結果を達成するためには、不都合であり、不十分である。本発明は今回、1つの固定単位剤形、好ましくは錠剤中に組み合わせられた2種以上の活性物質を含有する新しい経口剤形を提供する。

プロトンポンプ抑制剤のような一部の胃酸抑制剤は酸反応性および中性の溶媒中では分解/変換を起こしやすい。安定性の観点から、プロトンポンプ抑制剤である活性物質の1つを腸溶性コーティング層により酸

性の胃液との接触から保護することが必要であることは明らかである。プロトンポンプ抑制剤の種々の腸溶性コーティング層保有製剤が従来技術に記載されており、例えばオメプラゾール含有製剤を記載したUS-A

4,786,505号(AB Hassle)が参照できる。

より高用量の活性物質を含有する固体単位剤形を製造する際には問題点が生じる。同一の製剤中に種々の活性物質がある場合は更に問題が生じる。マルチプルユニット錠剤剤形の調製は、活性成分として酸感受性プロトンポンプ抑制剤を含有する腸溶性コーティング層保有ペレットを圧縮成形して錠剤とする場合には特定の問題点が生じる。腸溶性コーティング層がペレットから錠剤への圧縮工程に耐えられない場合、感受性の有る活性物質は投与時に侵入してくる酸性胃液により破壊されることになり、このことは、ペレットの腸溶性コーティング層の耐酸性が圧縮後の錠剤において不十分であることを意味する。

本発明の要旨

本発明は、経口用固定単位剤形、即ち、マルチプルユニット錠剤剤形、腸溶性コーティング層保有錠剤コアを有する層保有製剤、多層錠剤または1つより多い医薬上の活性化合物を充填したサシェ剤を提供する。剤形中に存在する活性化合

物は、好ましくは酸感受性プロトンポンプ抑制剤および制酸剤である。あるいは一部の製剤では制酸剤をアルギネートと置き換えてもよい。これらの新しい剤形は用法を簡素化し患者の服薬指示遵守を改善する。

図面の簡単な説明

図1は制酸剤および医薬賦形剤との混合物(2)中に腸溶性コーティング層保有ペレット(1)の形態の酸感受性プロトンポンプ抑制剤を含有するマルチプルユニット錠剤剤形の断面図である。場合により、錠剤はフ

ィルムコーティング層、即ち錠剤コート(7)により被覆される。

図2は、一方の層が賦形剤との混合物(3)中に酸感受性プロトンポンプ抑制剤の腸溶性コーティング層保有ペレット(1)を含有し、他方の層が医薬賦形剤と制酸剤またはアルギネートの混合物(2)を含有するような、2つの別個の層を有する錠剤の断面図である。場合により層は粘着防止層により分離される。更に、錠剤は場合によりフィルムコーティング層(7)により被覆される。

図3は、錠剤コアと腸溶性コーティング層との間に適用された分離相を場合により有する腸溶性コーティング層(8)により包囲された錠剤コア(5)中に医薬賦形剤と酸感受性プロトンポンプ抑制剤との混合物を有し、腸溶性コーティング層の上に医薬賦形剤との混合物(6)中の制酸剤の層を有する錠剤の断面図である。場合により、錠剤はフィルムコーティング層(7)で被覆される。

本発明の詳細な説明

本発明の1つの目的は、錠剤に圧縮成形された粉末または顆粒の形態の制酸剤1種以上とともに個別腸溶性コーティング層保有単位の形態の酸感受性プロトンポンプ抑制剤を含有する経口用マルチプルユニット錠剤剤形を提供することである。酸感受性プロトンポンプ抑制剤の個別単位を被覆する腸溶性コーティング層は単位を圧縮成形して錠剤とする際に個別腸溶性コーティング層保有単位の耐酸性を大きく変化させないような特性を有する。更に、マルチプルユニット錠剤剤形は長期の保存の間の活性物質の良好な安定性をもたらす。

本発明の別の目的は分割可能で取り扱いの容易なマルチプルユニット錠剤剤形を提供することである。このようなプロトンポンプ抑制剤の腸溶性コーティング

層保有ペレットおよび制酸剤を含有するマルチプルユ

ニット錠剤剤形は僅かに酸性の水性液に分散させてよく、嚥下障害および小児の患者にも投与できる。適切な大きさの分散単位／ペレットの上記懸濁液は経口投与に使用することができ、そしてまた経鼻胃管を介して供給する際に使用できる。

本発明の別の目的は錠剤コア中の錠剤賦形剤との混合物中のプロトンポンプ抑制剤および錠剤コアを包囲する個別の層を有するような錠剤製剤を提供することであり、この層には錠剤コア上に圧着される医薬賦形剤との混合物中に制酸剤1種以上が含有される。錠剤コアは制酸剤を含有する包囲層が適用される前に腸溶性コーティング層を施す。錠剤コアに腸溶性コーティング層を施す前に、錠剤コアに任意に分離層を施す。

あるいは、調製された錠剤を個別の層に分断し、各々が異なる活性物質を含有するようにする。一方の層は医薬賦形剤との混合物中に腸溶性コーティング層保有ペレットの形態のプロトンポンプ抑制剤を含有し、他方の層は、医薬賦形剤との混合物中に制酸剤／アルギネートを含有する。場合により2つの層を分離層により隔てることにより2つの層の間の粘着を防止する。

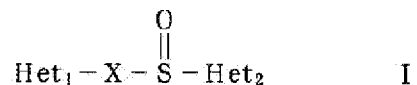
新しい固定単位剤形は活性物質として酸感受性プロトンポンプ抑制剤のような胃酸抑制剤1種および制酸剤／アルギネートを含有する。あるいは腸溶性コーティング層保有ペレットの形態のプロトンポンプ抑制剤は、アルギネートおよび場合により医薬賦形剤と混合して、僅かに酸性の水性溶液中に分散させた後に経口投与することを意図したサシェ剤で投与してもよい。新しい固定剤形は、好ましくは、図1に示すような、酸感受性プロトンポンプ抑制剤である活性物質を含有する腸溶性コーティング層保有単位および他の活性物質、即ち制酸剤を含有する顆粒を有するようなマルチプルユニット錠剤剤形の形態である。

制酸剤は好ましくは即時放出を意図した製剤とする。あるいは成分を発泡性製剤に調製してもよい。

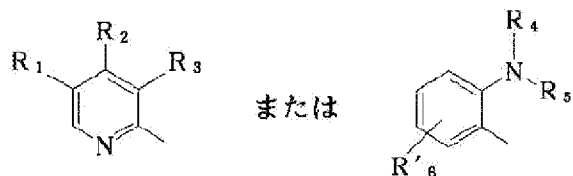
剤形中に使用する種々の治療活性成分を以下に示す。

活性物質

胃酸抑制剤は、好ましくは酸感受性プロトンポンプ抑制剤である。このようなプロトンポンプ抑制剤は、例えば下記式 I :

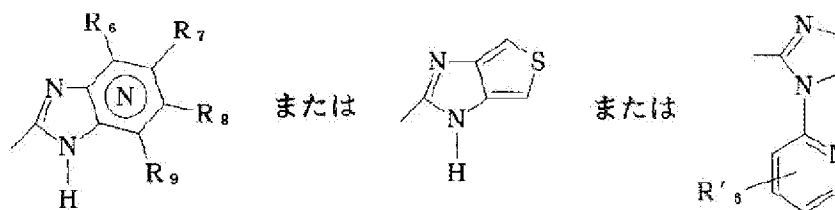


[式中 Het₁ は



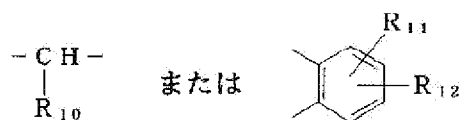
であり、

Het₂ は



であり、

Xは



であり、

ここでベンズイミダゾール部分のNはR₆ - R₉ で置換された炭素原子の

1つが場合により置換基を有さない窒素原子と交換されてよいことを意味し；

R₁、R₂ および R₃ は同じかまたは異なっていて、水素、アルキル、場合によりフッ素で置換されたアルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノ、ハロゲン、フェニルおよびフェニルアルコキシから選択され；

R_4 および R_5 は同じかまたは異なっていて水素、アルキルおよびアラルキルから選択され；

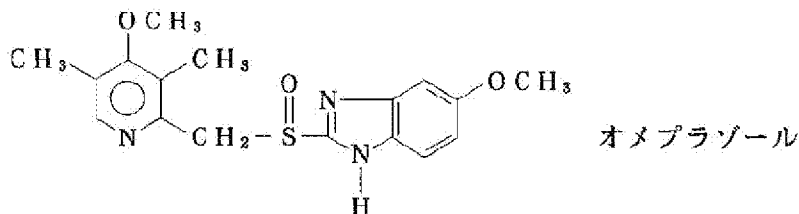
R_6 は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキルおよびアルコキシであり；

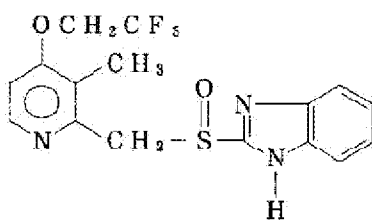
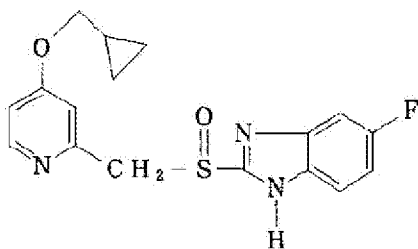
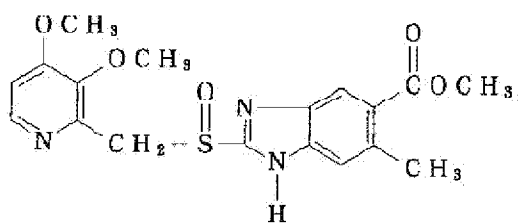
$R_6 - R_9$ は同じかまたは異なっていて水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、オキサゾリル、トリフルオロアルキルから選択されるか、または隣接する基 $R_6 - R_9$ が更に置換されていてよい環構造を形成し；

R_{10} は水素であるか、または R_9 とともにアルキレン鎖を形成し、そして

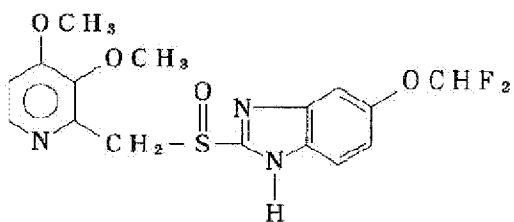
R_{11} と R_{12} は同じかまたは異なっていて、水素、ハロゲンまたはアルキル、アルキル基、アルコキシ基およびそれらの一部から選択され、分枝鎖または直鎖の $C_1 - C_6$ 鎖であってよく、あるいは、シクロアルキルアルキルのように環状アルキル基を有するものである] の化合物である。

式 I のプロトンポンプ抑制剤の例を以下に示す。

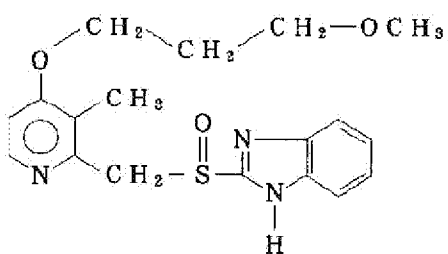




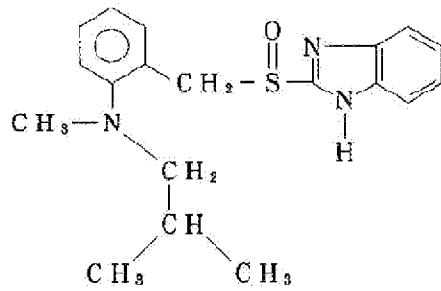
ランゾプラゾール



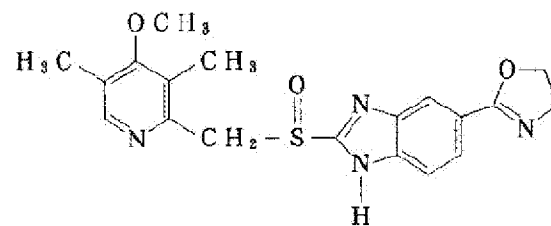
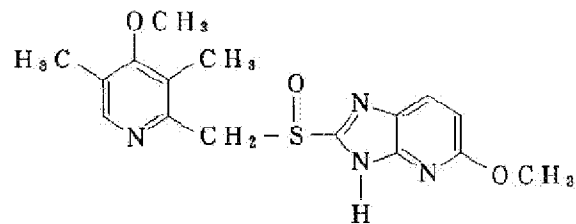
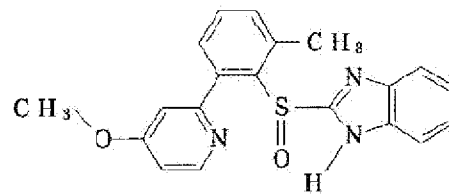
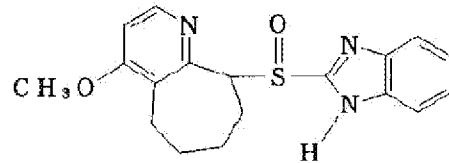
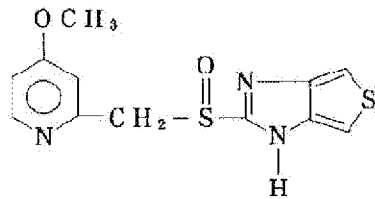
パントプラゾール



バリプラゾール



レミノプラゾール



本発明の投与剤形中に使用するプロトンポンプ抑制剤は、中性の形態、またはアルカリ塩、例えば Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ または Li^+ 塩、好ましくは Mg^{2+} 塩の形態

で使用してよい。更に、適切な場合は、上記した化合物はラセミ体または実質的に純粋なそのエナンチオマー、または単一のエナンチオマーのアルカリ塩の形態で使用してよい。

適切なプロトンポンプ抑制剤は例えばEP-A1-0005129、EP-A1-174726、EP-A1-166287、GB 2 163 747およびW0 90/06925、W0 91/19711、W0 91/19712に記載されており、特に好ましい化合物はW0 95/01977およびW0 94/27988に記載されている。

胃酸抑制剤は好ましくは酸感受性プロトンポンプ抑制剤であるが、ラニチジン、シメチジンまたはファモチジンのようなH₂受容体拮抗剤もW0 95/017080で提案される通りアルギネートとの医薬組成物として、または制酸剤とともに使用してよい。

広範な種類の制酸剤および／またはアルギネートを本発明の固定単位剤形中の適当なプロトンポンプ抑制剤とともに組み合わせて使用してよい。このような制酸剤としては、例えば、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウムおよび炭酸水酸化マグネシウムアルミニウム（ヒドロタルシット）を単独で、または相互に組み合わせて使用する。アルギネートはアルギニン酸またはアルギニン酸ナトリウム、または他の医薬的に許容されるアルギネート塩、水和物、エステル等から選択されるアルギネートであってよい。特に好ましい制酸剤はマグネシウムまたはカルシウム基剤の制酸剤および水酸化アルミニウム／炭酸マグネシウム複合体である。適当な制酸剤は、例えば、米国特許5 409 709号に記載されている。

制酸剤と組み合わせてラセミ体、アルカリ塩または単一のエナンチオ

マーの1つの形態のプロトンポンプ抑制剤を含有する好ましいマルチブルユニット錠剤剤形は、以下の特徴を有する。酸感受性プロトンポンプ抑制剤および場合によりアルカリ反応性物質を含有する個別腸溶性コーティング層保有単位（小型ビーズ、顆粒またはペレット）を制酸剤および従来の錠剤賦形剤と混合する。制酸剤および錠剤賦形剤は乾式混合または湿式混合により、顆粒化してよい。腸溶性コーティング層保有単位、制酸剤および場合により賦形剤の混合物は、マルチ

ブルユニット錠剤剤形に圧縮成形される。「個別単位」という表現は、小型ビーズ、顆粒またはペレットを指すが、以下においてはプロトンポンプ抑制剤のペレットと記載する。

マルチブルユニット錠剤剤形を製剤するための圧縮成形工程（圧縮）は腸溶性コーティング層保有ペレットの耐酸性を大きく変化させてはならない。言い換えれば、腸溶性コーティング層の可撓性や硬度並びに厚みのような物理的特性は、ペレットから錠剤への圧縮成形の間に耐酸性が10%より大きく低下しないという米国薬局方の腸溶性コーティングを施された材料の基準が満たされるようなものでなければならない。

耐酸性は、疑似胃液USPまたは0.1M塩酸（水溶液）に曝露した後の錠剤またはペレット中のプロトンポンプ抑制剤の量を未曝露の錠剤およびペレットと比較した場合の相対量として表したものとして定義される。試験は以下の通り行う。個々の錠剤またはペレットを37℃の疑似胃液に曝露する。錠剤は急速に崩壊して溶媒中に腸溶性コーティング層保有ペレットを放出する。2時間後、腸溶性コーティング層保有ペレットを取り出し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によりプロトンポンプ抑制剤の含有量を測定する。

本発明の固定単位剤形中に用いる特定の成分について更に以下に記載する。

コア物質—プロトンポンプ抑制剤含有腸溶性コーティング層保有ペレット用
個別腸溶性コーティング層保有ペレットのためのコア物質は種々の原則に応じて構成することができる。場合によりアルカリ物質と混合したプロトンポンプ抑制剤の層を有するシードをコア物質として用いて更に加工することができる。

シードは、プロトンポンプ抑制剤と共に層形成されるものであるが、種々の酸化物、セルロース、有機重合体および他の物質を単独で、または混合物として含有する水不溶性シード、あるいは、種々の無機塩、糖類、ノンパレイユおよびその他の物質を単独または混合物として含有する水溶性シードであることができる。更にシードは、結晶、凝集塊、圧縮物などのような形態でプロトンポンプ抑制剤を含有してよい。シードの大きさは本発明においては重要ではないが、約0.1

～2mmの範囲であってよい。プロトンポンプ抑制剤の層を保有するシードは例えば顆粒化または噴霧コーティング層形成装置を用いて、粉末または溶液／懸濁液層形成により製造する。

シードを層形成する前に、プロトンポンプ抑制剤を更に別の成分と混合してよい。このような成分とは、バインダー、界面活性剤、充填剤、錠剤崩壊剤、アルカリ添加剤またはその他の医薬的に許容される成分の単独のものまたは混合物である。バインダーは例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC) およびカルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン(PVP)のようなポリマー類、糖類、澱粉およびその他の医薬的に許容される付着性を有する物質である。適当な界面活性剤は、例えばラウリル

硫酸ナトリウムのような医薬的に許容される非イオン系またはイオン系の界面活性剤の群から選択できる。

あるいは、場合によりアルカリ性物質と混合され、そして、更に適当な成分と混合されたプロトンポンプ抑制剤をコア物質に製剤できる。このようなコア物質は、慣用の加工装置を用いて押し出し／球状化、ボーリングまたは圧縮成型により製造してよい。製剤されたコア物質の大きさは、約0.1～4mmであり、好ましくは0.1～2mmである。製造されたコア物質は、プロトンポンプ抑制剤を含有する成分を追加して更に層を形成し、そして／または、その後の工程で用いることができる。

プロトンポンプ抑制剤は医薬成分と混合して好ましい取り扱い特性および加工特性および最終混合物中の活性物質の適当な濃度を得る。充填剤、バインダー、潤滑剤、錠剤崩壊剤、界面活性剤およびその他の医薬的に許容される添加物のような医薬成分を用いることができる。

またプロトンポンプ抑制剤はアルカリ性の医薬的に許容される物質と混合してよい。このような物質は、リン酸、カルボン酸、クエン酸またはその他の適当な無機または有機の弱酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩；水酸化アルミニウム／重炭酸ナトリウム共沈澱物；アルミニ

ウム、カルシウムおよびマグネシウムの水酸化物のような制酸剤処方に通常用いられている物質；酸化マグネシウムまたは複合物質、例えば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ または類似の化合物；有機のpH緩衝物質、例えばトリヒドロキシメチルアミノメタン、塩基性アミノ酸およびその塩またはその他の同様の医薬的に許容されるpH緩衝物質から選択されるがこれらに限定されない。

あるいは、上記したコア物質は、噴霧乾燥または噴霧凝結法により調

製できる。

腸溶性コーティング層

個別ペレットまたは錠剤の形態のコア物質上に腸溶性コーティング層を適用する前に、上記ペレットまたは錠剤を場合により、例えばpH緩衝化合物のようなアルカリ化合物、場合により含む医薬賦形剤を含有する分離層1つ以上で被覆してよい。このような分離層は、腸溶性コーティング層である外層からコア物質を分離する。プロトンポンプ抑制剤を保護する分離層は水溶性であるか、または水中で急速に崩壊しなければならない。

分離層は、コーティングパン、コーティング顆粒化装置、または流動床装置のような適当な装置中、水および／またはコーティング工程用の有機溶媒を用いて、コーティングまたは層形成操作によりコア物質に適用する。代替として、粉末コーティング法により分離層をコア物質に適用できる。分離層用の物質は、医薬的に許容される化合物であり、例えば、糖類、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびその他のものであり、単独でまたは、混合物として用いることができる。可塑剤、着色料、顔料、充填剤、粘着防止剤、および静電気防止剤のような添加剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルク、およびその他の添加剤もまた分離層に含まれていてよい。

コア物質上に任意の分離層を適用する場合は、これはいろいろな厚みで形成し

てよい。分離層の最大厚みは、通常は、工程の条件により制限されるのみである。分離層は拡散障壁として作用し、pH緩衝領域として

機能する。分離層のpH緩衝特性は、制酸剤処方に通常用いられる化合物、例えば、マグネシウムの酸化物、水酸化物または炭酸塩、アルミニウムまたはカルシウムの水酸化物、炭酸塩またはケイ酸塩；複合アルミニウム／マグネシウム化合物、例えば、 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{18}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 、水酸化アルミニウム／重炭酸ナトリウム共沈澱物または類似の化合物；またはその他の医薬的に許容されるpH緩衝化合物、例えば、リン酸、カルボン酸、クエン酸またはその他の適当な無機または有機の弱酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩；または、塩基性アミノ酸を含む適当な有機塩基およびその塩よりなる群から選択される物質を層に導入することにより更に強力にすることができる。タルクやその他の化合物を添加して、層の厚みを増大させ、これにより拡散障壁を強化してよい。場合により適用する分離層は本発明のために必須のものではない。しかしながら、分離層は活性物質の化学的安定性および／または新しいマルチプルユニット錠剤剤形の物理的特性を向上させる。

あるいは分離層は、コア物質上に適用された腸溶性コーティング重合体層とコア物質内のアルカリ反応性化合物との間の反応により製品内に形成してもよい。即ち、形成された分離層は、腸溶性コーティング層重合体と、塩形成をすべき位置に有るアルカリ反応性化合物との間に形成された塩を含有する。

分離層はまた図2に示すとおり、錠剤の2つの異なる層を分離するために使用しても良い。

1つ以上の腸溶性コーティング層を適当なコーティング方法を用いて、コア物質または分離層で被覆されたコア物質に適用できる。腸溶性コーティング層物質は水または適当な有機溶媒の何れかに分散または溶解し

てよい。腸溶性コーティング層重合体として、以下に示す物質；例えば、メタクリル酸共重合体、セルロースアセテートブタレート、ヒドロキシプロピルメチル

セルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、シェラックまたは他の適当な腸溶性コーティング重合体の溶液または分散液の1つ以上を、別々に、または組み合わせて使用することができる。

腸溶性コーティング層は、腸溶性コーティング層の可撓性および硬度のような所望の物理的特性を得るために、医薬的に許容される可塑剤を含有してもよい。このような可塑剤は、例えば、トリアセチン、クエン酸エステル、フタル酸エステル、ジブチルセバケート、セチルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリソルベートまたはその他の可塑剤を包含するが、これらに限定されない。

可塑剤の量は、ペレットから錠剤への圧縮成型中に腸溶性コーティング層で被覆されたペレットの耐酸性が大きく減少しないように腸溶性コーティング層の物理的特性、即ち可撓性および硬度、例えばVickers硬度を調節できるように、選択された腸溶性コーティング層重合体、選択された可塑剤、および、重合体の適用量との関連において、各腸溶性コーティング層処方に対し最適化する。可塑剤の量は通常は腸溶性コーティング層重合体の10重量%より多く、好ましくは15～50重量%、より好ましくは20～50重量%である。分散剤、着色料、顔料、重合体、例えばポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）、粘着防止剤および消泡剤のような添加剤も腸溶性コーティング層に含有させてよい。その他の化合物を添加して膜の厚みを増大させたり酸感受性物質中への酸

性胃液の拡散を低下させてよい。

酸感受性物質、プロトンポンプ抑制剤を保護し、本発明の剤形の許容できる耐酸性を得るためには、腸溶性コーティング層は少なくとも約10 μm 、好ましくは20 μm より大きい厚みを有する。適用する腸溶性コーティング層の最大厚みは、通常は工程の条件および所望の溶解特性により制限される。

あるいは上記した腸溶性コーティング層は酸感受性プロトンポンプ抑制剤を含有する従来の錠剤の腸溶性コーティングのためにも使用してよい。その後、上記腸溶性コーティング層保有錠剤を制酸剤顆粒および医薬賦形剤でプレスコートす

る。

オーバーコーティング層

腸溶性コーティング層で被覆したペレットを、更に1つ以上のオーバーコーティング層で被覆してよい。オーバーコーティング層は水溶性であるかまたは水中で急速に崩壊しなければならない。オーバーコーティング層は、コーティングパン、コーティング顆粒化装置のような適当な装置中、または流動床装置中、水および/またはコーティング用または層形成工程用の有機溶媒を用いて、コーティングまたは層形成操作により腸溶性コーティング層保有ペレットに適用することができる。オーバーコーティング層のための物質は医薬的に許容される化合物であり、例えば、糖類、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびその他のものであり、単独でまたは、混合物として用いることができる。可塑剤、着色料、顔料、充填剤、粘着防止剤および静電気防止剤のような添加剤、

例えば、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルク、およびその他の添加剤もまたオーバーコーティング層に含まれていてよい。上記したオーバーコーティング層は更に腸溶性コーティング層保有ペレットの潜在的な凝集を防止し、圧縮成型工程中のクラック形成から腸溶性コーティング層を保護し、錠剤成型工程を向上させる。適用するオーバーコーティング層の最大厚みは通常は工程の条件および所望の溶解特性により制限される。

上記したオーバーコーティング層はまた錠剤の良好な外観を得るための錠剤フィルムコート層としても使用してよい。

制酸剤またはアルギネート製剤

制酸剤1種以上の形態の活性物質は、充填剤、バインダー、錠剤崩壊剤および他の医薬的に許容される添加剤のような不活性の賦形剤と乾式混合する。混合物を顆粒化液体を用いて湿潤塊とする。湿潤塊は好ましくは3重量%未満の乾燥減量となるまで乾燥させる。その後、乾燥塊を、4mm未満、好ましくは1mm未満の

ような顆粒に適する粒径までミリングする。適当な不活性賦形剤は例えばマンニトール、コーンスターチ、ポテトスターチ、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロースおよび交叉結合ポリビニルピロリドンである。制酸剤を含有する乾燥混合物は、例えば精製水またはアルコールまたはこれらの混合物中に溶解したヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンを含有する適当な顆粒化液と混合する。

あるいは、制酸剤を上記した通り医薬的に許容される賦形剤と乾式混合する。アルギネート製剤はやはり医薬的に許容される賦形剤と乾式混合しなければならない。

マルチプルユニット錠剤

プロトンポンプ抑制剤を含有する腸溶性コーティング層保有ペレットは調製された制酸剤顆粒と、または制酸剤を含有する調製された乾燥混合物と混合する。混合物を潤滑剤と混合し、圧縮成形してマルチプルユニット錠剤剤形とする。錠剤化工程に適する潤滑剤は、例えば、ナトリウムステアリルフマレート、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクである。錠剤の平滑な表面を得るため、そして更に包装出荷時の錠剤の安定性を向上させるために、圧縮された錠剤は場合によりフィルムコーティングを施される。このようなコーティング層は更に、錠剤の良好な外観を得るための粘着防止剤、着色料および顔料またはその他の添加剤を含有する。

更にまた、別々の活性物質を別々の層中に配合してよく、その際、プロトンポンプ抑制剤含有層は好ましくは、制酸剤の調製済混合物またはアルギネート製剤で積層されたマルチプルユニット錠剤剤形の形態である。2つの層は粘着防止剤を含有する第3の層により分離されていてよい。

腸溶性コーティング層保有ペレットの割合は総錠剤重量の75重量%未満、好ましくは60%未満である。制酸剤および賦形剤を含有する顆粒の量を増加することにより、マルチプルユニット錠剤剤形中のプロトンポンプ抑制剤の腸溶性コーティング層保有ペレットの割合を低下させることができる。本発明の製剤中で小型の腸溶性コーティング層保有ペレットを選択することにより、各錠剤中のペレッ

ト数を多くすることができ、これにより用量の精度を維持しながら錠剤を分割可能なものとすることができる。

即ち、好ましいマルチブルユニット錠剤製剤は、調製済制酸剤混合物

および場合により錠剤賦形剤とともに圧縮成形されて錠剤となるような、場合によりアルカリ反応性化合物との混合物中に、酸感受性プロトンポンプ抑制剤を含有する腸溶性コーティング層保有ペレットよりなる。プロトンポンプ抑制剤にアルカリ反応性物質を添加することは、決して必要というわけではないが、このような物質はプロトンポンプ抑制剤の安定性を更に向上させる場合があり、また、アルカリ反応性化合物の一部は腸溶性コーティング物質と製品中で反応させて分離相を形成してもよい。腸溶性コーティング層は剤形中のペレットを酸性溶媒中では不溶性にするが、中性付近からアルカリ性の溶媒、例えば、プロトンポンプ抑制剤が溶解することが望ましい場所である小腸の近位の部分に存在する液体中では、崩壊／溶解される作用を有する。腸溶性コーティング層保有ペレットは更に、錠剤に製剤される前にオーバーコーティング層を施されても良く、そして、それらはまた、コア物質と腸溶性コーティング層との間に分離層1つ以上を有していてもよい。

工程

剤形の製造工程は本発明の更に別の特徴を構成する。シード上にプロトンポンプ抑制剤を噴霧コーティングするか層形成するか、または均質なペレットを押し出し／球状化または顆粒化、例えば、ローター顆粒化することにより、ペレットを調製した後に、ペレットをまず場合により分離層で、次に腸溶性コーティング層で被覆するか、または、コア物質と腸溶性コーティング層物質の間に分離層を製品内で自発的に形成させる。コーティングは前記したとおり、そして実施例に記載する通り行う。制酸剤混合物の調製についても前記した通りであり、また実施例に記載する通りである。製薬工程は好ましくは完全に水系で行う。

オーバーコートを有する、または有さない腸溶性コーティング層保有

ペレットは調製済制酸剤顆粒、錠剤賦形剤および他の医薬的に許容される添加物

と混合して、圧縮成形し、錠剤とする。あるいは、腸溶性コーティング層保有ペレットを錠剤賦形剤と緊密に混合して予備成形し、そして更に、制酸剤またはアルギネート製剤を積層し、そして最終的に圧縮成形して錠剤とする。更に別の方法として、粉末形態のプロトンポンプ抑制剤を錠剤賦形剤と混合し、圧縮成形して錠剤とし、これに、場合により分離層、次いで、腸溶性コーティング層を積層してもよい。次に上記錠剤コアを制酸剤製剤でプレスコートする。最後に錠剤を錠剤コートで被覆してよい。

更に別の方法として、腸溶性コーティング層保有ペレットの形態のプロトンポンプ抑制剤を場合により賦形剤と混合したアルギネートとともにサシェ剤に充填してよい。

製剤の使用

本発明の剤形は、症状の即座の緩解と症状の解決が長期間持続することを意図した消化不良および他の胃腸疾患の治療において特に好都合である。剤形を1日1回～数回、好ましくは1日1回または2回投与する。活性物質の典型的な1日当たり用量は、個々の患者の要求度、投与様式および疾患等の種々の要因により変化する。一般的に各剤形はプロトンポンプ抑制剤0.1～200mgおよび制酸剤／アルギネート0.1～1000mgを含有する。好ましくは、各剤形はプロトンポンプ抑制剤5～80mgおよび制酸剤／アルギネート100～900mg、より好ましくはプロトンポンプ抑制剤10～40mgおよび制酸剤／アルギネート250～650mgをそれぞれ含有する。

マルチプルユニット錠剤製剤はまた、経口投与される前、または経鼻胃管により投与される前に、僅かに酸性のpH値を有する水性の液中に分散させる用法にも適している。

本発明を以下の実施例において更に詳細に記述する。

実施例

実施例 1

オメプラゾールマグネシウムおよび制酸剤を含有するマルチプルユニット錠剤剤形（バッチサイズ400錠）

コア物質

オメプラゾールマグネシウム	5.0kg
糖球シード	10.0kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.75kg
精製水	20.7kg

分離層

コア物質（上記）	10.2kg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.02kg
タルク	1.75kg
ステアリン酸マグネシウム	0.146kg
精製水	21.4kg

腸溶性コーティング層

分離層で被覆されたペレット（上記）	11.9kg
メタクリル酸共重合体（30%懸濁液）	19.8kg
クエン酸トリエチル	1.79kg
モノーおよびジグリセリド（NF）	0.297kg
ポリソルベート80	0.03kg
精製水	11.64kg

オーバーコーティング層

腸溶性コーティング層保有ペレット（上記）	20.0kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.238kg
ステアリン酸マグネシウム	0.007kg
精製水	6.56kg

錠剤

オメプラゾールMg-塩含有調製済みペレット（上記）	31.3g
微結晶セルロース	140.0g
炭酸カルシウム	100.0g
水酸化アルミニウム／炭酸マグネシウム	100.0g

ポテトスターチ	46.4 g
精製水	314 g
交叉結合ポリビドン	38.0 g
ナトリウムステアシルフマレート	4.6 g

懸濁液の層形成は流動床装置中で行った。オメガラゾールマグネシウムを溶解バインダー含有水性懸濁液から糖球シード上に噴霧した。糖球シードの大きさは0.25～0.35mmの範囲とした。

調製済みのコア物質をタルクおよびステアリン酸マグネシウムを含有するヒドロキシプロピルセルロース溶液の分離層で被覆した。メタクリル酸共重合体、モノーおよびジグリセリド、クエン酸トリエチルおよびポリソルベートよりなる腸溶性コーティング層を流動床装置中、分離層で被覆されたペレット上に噴霧した。流動床装置中、腸溶性コーティング層保有ペレットをステアリン酸マグネシウム含有ヒドロキシプロピルメチルセルロースで被覆した。オーバーコーティング層保有ペレットをふるい処理により分類した。

ポテトスターチ少量を熱精製水に溶解し、顆粒化溶液を形成した。炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム／炭酸マグネシウム、ポテトスター

チおよび微結晶セルロースを乾式混合した。顆粒化溶液を乾燥混合物に添加し、塊を湿式混合した。湿潤塊を50℃でスチームオープン中乾燥した。調製された顆粒を、振動ミル装置中1mmのふるいを通してミリングした。

オーバーコーティング層を有する腸溶性コーティング層保有ペレット、調製済み顆粒、交叉結合ポリビドンおよびナトリウムステアシルフマレートを混合し、9×20mmの楕円パンチを装着した錠剤製造器を用いて圧縮成形して錠剤とした。各錠剤中のオメガラゾールの量は約10mgであり、制酸剤の量は合計約500mgであった。錠剤の硬度を測定したところ110Nであった。

場合により、得られた錠剤を錠剤コーティング層で被覆した。

結果

「耐酸性」即ち2時間0.1N

塩酸に曝露後の残存率(%)

錠剤

実施例 1 93%

実施例 2

オメプラゾールマグネシウムおよび制酸剤を含有するマルチプルユニット錠剤剤
形（パッチサイズ500錠）

コア物質

オメプラゾールマグネシウム	10.0kg
糖球シード	10.0kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.5kg
精製水	29.9kg

分離層

コア物質（上記）	20.0kg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0kg
タルク	3.43kg
ステアリン酸マグネシウム	0.287kg
精製水	41.0kg

腸溶性コーティング層

分離層で被覆されたペレット（上記）	24.5kg
メタクリル酸共重合体（30%懸濁液）	32.7kg
クエン酸トリエチル	2.94kg
モノーおよびジグリセリド（NF）	0.49kg
ポリソルベート80	0.049kg
精製水	19.19kg

オーバーコーティング層

腸溶性コーティング層保有ペレット（上記）	37.8kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.49kg
ステアリン酸マグネシウム	0.0245kg
精製水	11.6kg

錠剤

オメプラゾールマグネシウム含有調製済み ペレット（上記）	47.45 g
炭酸カルシウム	123.9 g
水酸化マグネシウム	123.9 g
ポテトスターチ	52.2 g
精製水	435 g
微結晶セルロース	175 g
交叉結合ポリビドン	50 g
ナトリウムステアрилフマレート	6.0 g

オーバーコーティング層を有するオメプラゾールマグネシウムの腸溶性コーティング層保有ペレットを実施例1の通り調製した。

ポテトスターチ少量を熱精製水に溶解し、顆粒化溶液を形成した。炭酸カルシウム、水酸化マグネシウムおよびポテトスターチを乾式混合した。顆粒化溶液を乾燥混合物に添加し、塊を湿式混合した。湿潤塊を40℃でスチームオープン中乾燥した。調製された顆粒を振動ミル装置中1mmのふるいを通してミリングした。

オーバーコーティング層を有する腸溶性コーティング層保有ペレット、調製済み顆粒、微結晶セルロース、交叉結合ポリビドンおよびナトリウムステアрилフマレートを混合し、9×20mmの楕円パンチを装着した錠剤製造器を用いて圧縮成形して錠剤とした。各錠剤中のオメプラゾールの量は約20mgであり、制酸剤の量は合成約500mgであった。錠剤の硬度を測定したところ30～40Nであった。

場合により、得られた錠剤を錠剤コーティング層で被覆した。

実施例 3

S-オメプラゾールマグネシウム塩および制酸剤を含有するマルチプルユニット錠剤剤形（バッチサイズ500錠）

コア物質

S-オメプラゾールマグネシウム塩	120 g
糖球シード	150 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	18 g
ポリソルベート80	2.4 g
精製水	562 g
分離層	
コア物質（上記）	200 g
ヒドロキシプロピルセルロース	30 g
タルク	51.4 g
ステアリン酸マグネシウム	4.3 g
精製水	600 g
腸溶性コーティング層	
分離層で被覆されたペレット（上記）	250 g
メタクリル酸共重合体（30%懸濁液）	333.7 g
クエン酸トリエチル	30g
モノーおよびジグリセリド（NF）	5 g
ポリソルベート80	0.5 g
精製水	196 g
錠剤	
（s）-オメプラゾールMg-塩含有調製済みペレット	63.7 g
炭酸カルシウム	123.9 g
水酸化マグネシウム	123.9 g
ポテトスターチ	52.2 g
精製水	435 g
微結晶セルロース	175 g
交叉結合ポリビドン	50.0 g
ナトリウムステアリルフマレート	6.0 g

懸濁液の層形成は流動床装置中で行った。S-オメプラゾールマグネシウム塩を溶解バインダーおよびポリソルベート80を含有する水性懸濁液から糖球シード上に噴霧した。糖球シードの大きさは0.25～0.35mmの範囲とした。

調製済みのコア物質を流動床装置中タルクおよびステアリン酸マグネ

シウムを含有するヒドロキシプロピルセルロース溶液の分離層で被覆した。メタクリル酸共重合体、モノーおよびジグリセリド、クエン酸トリエチルおよびポリソルベートよりなる腸溶性コーティング層を流動床装置中、分離層で被覆されたペレット上に噴霧した。腸溶性コーティング層保有ペレットをふるい処理により分類した。

ポテトスターチ少量を熱精製水に溶解し、顆粒化溶液を形成した。炭酸カルシウム、水酸化マグネシウムおよびポテトスターチを乾式混合した。顆粒化液を乾燥混合物に添加し、塊を湿式混合した。湿潤塊を40℃でスチームオープン中乾燥した。調製された顆粒を振動ミル装置中1mmのふるいを通してミリングした。

腸溶性コーティング層保有ペレット、調製済み顆粒、交叉結合ポリビドン、微結晶セルロースおよびナトリウムステアリルフマレートを混合し、9×20mmの楕円パンチを装着した錠剤製造器を用いて圧縮成形して錠剤とした。各錠剤中のS-オメプラゾールの量は約20mgであり、制酸剤の量は合計約500mgであった。錠剤の硬度を測定したところ30Nであった。

場合により、得られた錠剤を錠剤コーティング層で被覆した。

実施例 4

オメプラゾールを含有する急速崩壊層、分離層およびアルギン酸含有層を有する3層錠剤剤形（バッチサイズ1000錠）

錠剤

第1の錠剤層

アルギン酸	500 g
炭酸水素ナトリウム	150 g
微結晶セルロース	87 g
交叉結合ポリビニルピロリドン	13 g
ナトリウムステアリルフマレート	3.8 g

分離層

微結晶セルロース	80 g
第2の錠剤層	
オメプラゾールMg-塩含有腸溶性コーティング層	78.3 g
保有ペレット（実施例1の組成と調製法）	
微結晶セルロース	174 g
交叉結合ポリビニルピロリドン	26 g
ナトリウムステアシルフマレート	1.4 g

アルギン酸、炭酸水素ナトリウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドンおよびナトリウムステアシルフマレートを乾式混合し、10×21mmの楕円パンチを有する錠剤製造器内で第1の層として予備圧縮した。微結晶セルロースを第1の層の最上部に添加し、次の層に対する分離層とした。

腸溶性コーティング層保有ペレット、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドンおよびナトリウムステアシルフマレートを乾式混合し、分離層の最上部に添加した。3層を圧縮成形して3層保有錠剤とした。

場合により錠剤を錠剤コーティング層で被覆した。

各錠剤中のオメプラゾールの量は約10mgでありアルギン酸の量は約500mgであった。

本発明を実施するための最良の様式を実施例1および4に記載した。

プロトンポンプ抑制剤含有腸溶性コーティング層保有ペレットはまた以下の実施例に記載するとおり調製してもよい。

実施例 5

押し出し／球状化による腸溶性コーティング層保有ペレットの調製

コア物質

オメプラゾールマグネシウム	600 g
マンニトール	1000 g
微結晶セルロース	300 g
ヒドロキシプロピルセルロース	100 g
ラウリル硫酸ナトリウム	6 g

精製水	802 g
分離層	
コア物質	400 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	48 g
精製水	960 g
腸溶性コーティング層	
分離層で被覆されたペレット	200 g
メタクリル酸共重合体	100 g
クエン酸トリエチル	30 g
モノーおよびジグリセリド (NF)	5 g
ポリソルベート80	0.5 g
精製水	309 g

ラウリル硫酸ナトリウムを精製水に溶解し、顆粒化液を形成した。オメガラゾールマグネシウム、マンニトール、微結晶セルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを乾式混合した。顆粒化液を粉末混合物に添加し、塊を湿式混合した。湿潤塊をサイズ0.5mmのスクリーンを有する押し出し器に通過させた。押し出し物を球状化装置内の摩擦プレート上で球状化した。コア物質を流動床乾燥機内で乾燥し、分類した。調製したコア物質をヒドロキシプロピルメチルセルロース／水溶液を用いて

流動床装置中分離層で被覆した。

モノーおよびジグリセリド／ポリソルベート分散液を予め添加しておいたクエン酸トリエチルで可塑化されたメタクリル酸共重合体の水性分散液として、腸溶性コーティング層を分離層で被覆されたペレットに適用した。ペレットを流動床装置中で乾燥した。

実施例 6

糖球シードの粉末層形成による腸溶性コーティング層保有ペレットの調製

コア物質	
オメガラゾールマグネシウム	1500 g

糖球シード	1500 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	420 g
アエロジル (Aerosil ^(R))	8 g
精製水	4230 g
分離層	
コア物質	500 g
ヒドロキシプロピルセルロース	40 g
タルク	67 g
ステアリン酸マグネシウム	6 g
精製水	800 g
腸溶性コーティング層	
分離層で被覆されたペレット	500 g
メタクリル酸共重合体	200 g
クエン酸トリエチル	60 g
精製水	392 g

オメブラゾールマグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの一部およびアエロジルを乾式混合して粉末を形成した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液（6 % w/w）を噴霧しながら遠心流動化コーティング顆粒化装置中、糖球シード（0.25～0.40mm）に粉末を積層した。

調製したコア物質を乾燥し、遠心流動化コーティング顆粒化装置中、分離層で被覆した。流動床装置を用いて腸溶性コーティング層を形成した。

実施例 7

二酸化ケイ素シードのコアを有する腸溶性コーティング層保有ペレットの調製

コア物質	
オメブラゾールマグネシウム	8.00kg
二酸化ケイ素	8.00kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.41kg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.08kg

精製水	28.00kg
分離層	
コア物質（上記）	10.00kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.80kg
精製水	10.00kg
腸溶性コーティング層	
分離層で被覆されたペレット（上記）	300 g
メタクリル酸共重合体	124 g
ポリエチレングリコール400	25 g
モノーおよびジグリセリド（NF）	3 g
ポリソルベート80	1 g
精製水	463 g

懸濁液の層形成は流動床装置中で行った。オメガラゾールマグネシウムを溶解バインダーおよび界面活性剤を含有する水性懸濁液として、二酸化ケイ素シード上に噴霧した。

調製済みのコア物質をヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を用いて流動床装置中分離層で被覆した。メタクリル酸共重合体、モノーおよびジグリセリド、ポリエチレングリコール400およびポリソルベートよりなる腸溶性コーティング層を流動床装置中、分離層で被覆されたペレット上に噴霧した。

実施例 8

腸溶性コーティング層保有ペレットの調製

腸溶性コーティング層

分離層で被覆されたペレット（実施例10の組成と調製法）	500 g
メタクリル酸共重合体	250 g
ポリエチレングリコール6000	75 g
モノーおよびジグリセリド（NF）	12.5 g
ポリソルベート80	1.2 g
精製水	490 g

実施例 9

腸溶性コーティング層保有ペレットの調製

腸溶性コーティング層

分離層で被覆されたペレット（実施例1の組成と調製法）	500 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	250 g
セタノール	50 g
エタノール（95%）	1000 g
アセトン	2500 g

実施例 10

腸溶性コーティング層保有ペレットの調製

コア物質

オメプラゾール	225 g
マンニトール	1425 g
ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
微結晶セルロース	40 g
無水乳糖	80 g
ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
リン酸水素2ナトリウム2水塩	8 g
精製水	350 g

分離層

コア物質	300 g
ヒドロキシプロピルセルロース	30 g
タルク	51 g
ステアリン酸マグネシウム	4 g

腸溶性コーティング層

分離層で被覆されたペレット	300 g
メタクリル酸共重合体	140 g
クエン酸トリエチル	42 g

モノーおよびジグリセリド (NF)

7 g

ポリソルベート80

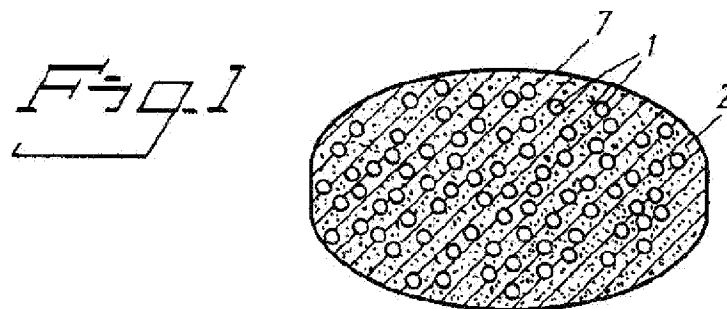
0.7 g

コア物質を製造するための乾燥成分をミキサー中で十分混合した。顆粒化液を添加し、混合物を混練し、適切なコンシステンシーを有するまで顆粒化した。湿潤塊を押し出し器のスクリーンに加圧下通過させ、球状化装置中顆粒を球状形態に変換した。コア物質を流動床装置中乾燥し、適切な粒径範囲、例えば0.5~1.0 mmに分類した。調製したコア物質を前記実施例に記載の通り分離層で被覆し腸溶性コーティング層を施した。

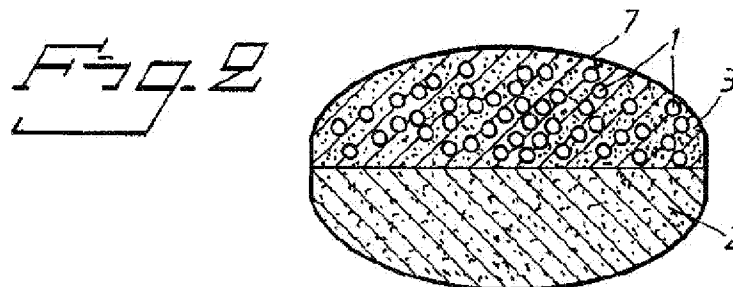
活性物質の調製

実施例の一部で用いたオメプラゾールマグネシウムはW0 95/01977に記載の方法に従って調製し、オメプラゾール塩の単一のエナンチオマーはW0 94/27988に記載の通り調製し、オメプラゾールはEP-A1 0005129に開示された方法に従って調製した。これらの文献は全て参考のために本明細書に組み込まれる。

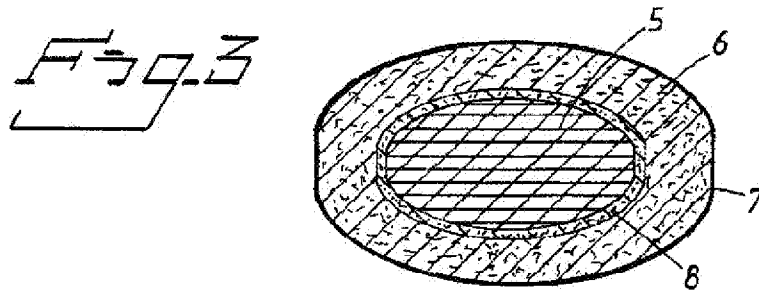
【図1】



【図2】



【図3】



【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 96/01737

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC6: A61K 45/06, A61K 31/44, A61K 33/08, A61K 33/10, A61K 9/20, A61K 9/26 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC6: A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EMBASE, WPI, WPIL, CLAIMS, CA PLUS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0338861 A2 (WALTON S.A.), 25 October 1989 (25.10.89), column 1, line 52 - column 2, line 14; column 2, line 15 - line 22; column 3, line 52 - line 57, figures 7-8 --	1-29
X	US 5244670 A (J.G. UPSON ET AL), 14 Sept 1993 (14.09.93), column 1, line 59 - line 68; column 2, line 43 - line 55 --	1-29
A	EP 0247983 A2 (AKTIEBOLAGET HÄSSLE), 2 December 1987 (02.12.87), page 4, line 25 - page 5, line 2; page 8, line 22 - line 32 --	14-29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 April 1997		22 -04- 1997
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Anneli Jönsson Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 96/01737

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0365947 A1 (PHARMACIA AB), 2 May 1990 (02.05.90), page 3, line 41 - line 46; page 4, line 42 - line 57 --	14-29
A	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1989:490176, K. Takeuchi et al: "Healing process of duodenal ulcers induced by indomethacin plus histamine in rats", Digestion (1989), 42(4), 202-11 -- -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 96/01737**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Claims 26-27 are directed to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/03/97

International application No.

PCT/SE 96/01737

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0338861 A2	25/10/89	SE 0338861 T3	
		AU 616257 B	24/10/91
		AU 3317589 A	26/10/89
		CA 1336495 A	01/08/95
		DE 6890445 U	04/03/93
		ES 2044099 T	01/01/94
		HU 211236 B	28/11/95
		IE 61866 B	30/11/94
		JP 2015025 A	18/01/90
		KR 9507205 B	04/07/95
		NO 176868 B,C	06/03/95
		PT 90328 B	30/11/94
		US 5288506 A	22/02/94
US 5244670 A	14/09/93	AT 128351 T	15/10/95
		AU 665349 B	04/01/96
		AU 1761492 A	02/11/92
		BR 9205827 A	28/06/94
		CA 2106215 A	05/10/92
		CZ 9302260 A	13/04/94
		DE 69205158 D,T	18/04/96
		EP 0578768 A,B	19/01/94
		SE 0578768 T3	
		ES 2077417 T	16/11/95
		HU 65881 A	28/07/94
		HU 9302970 D	00/00/00
		JP 6506682 T	28/07/94
		SK 121293 A	06/07/94
		WO 9217164 A	15/10/92

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

04/03/97

PCT/SE 96/01737

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0247983 A2	02/12/87	SE 0247983 T3	
		AR 240250 A	30/03/90
		AT 140387 T	15/08/96
		AU 601974 B	27/09/90
		AU 7191287 A	05/11/87
		CA 1292693 A	03/12/91
		CY 1810 A	20/10/95
		DE 3751060 D,T	21/11/96
		DE 3783394 A	18/02/93
		DK 169988 B	24/04/95
		EP 0496437 A,B	29/07/92
		SE 0496437 T3	
		EP 0567201 A	27/10/93
		ES 2006457 T	01/01/94
		ES 2091971 T	16/11/96
		GB 2189698 A	04/11/87
		HK 135294 A	09/12/94
		HR 920854 A	31/10/94
		IE 61416 B	02/11/94
		JP 1863556 C	08/08/94
		JP 5294831 A	09/11/93
		JP 62258320 A	10/11/87
		LT 1683 A	25/07/95
		LT 3699 B	26/02/96
		LV 10357 B	20/04/96
		NO 174239 B,C	27/12/93
		SG 154294 A	17/03/95
		SI 8710681 A	31/10/96
		SU 1820837 A	07/06/93
		US 4786505 A	22/11/88
EP 0365947 A1	02/05/90	SE 0365947 T3	
		AU 612525 B	11/07/91
		AU 4365089 A	03/05/90
		CA 2000932 A	26/04/90
		DE 68907177 T	13/01/94
		ES 2055775 T	01/09/94
		HK 123394 A	18/11/94
		IE 62640 B	22/02/95
		JP 2164821 A	25/06/90
		LV 10382 B	20/12/95
		NO 179478 B,C	08/07/96
		PT 92103 B	09/08/95
		SE 8803822 A	26/10/88
		SG 123894 A	17/03/95
		US 5178868 A	12/01/93

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
C 0 7 D 401/12	2 3 5	C 0 7 D 401/12	2 3 5

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN